FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 223

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bertrand DEVAUX

Né le 9 janvier 1940 à Clichy (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

STENOSE AORTIQUE SUPRA-VALVULAIRE AVEC FACIES PARTICULIER ET RETARD MENTAL.

(A propos d'un cas)

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR
Bertrand DEVAUX

Né le 9 janvier 1940 à Clichy (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

STENOSE AORTIQUE SUPRA-VALVULAIRE AVEC FACIES PARTICULIER ET RETARD MENTAL.

(A propos d'un cas)

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYSOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents et beaux-parents.

A ma femme et mon fils,

A ma famille.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude et de mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0033

A notre Président de Thèse Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI.

Professeur Agrégé de la Clinique de Pédiatrie à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a fait l'insigne honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le remercions et lui exprimons notre profond respect.

A mon Maître Monsieur le Docteur M. KAPLAN.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service à l'Hôpital BRETONNEAU.

Vos encouragements bienveillants et vos conseils judicieux nous ont permis de mener à bien ce modeste travail.

De votre conscience, de votre bonté affable et souriante, de votre conception si humaine de la Pédiatrie et de votre autorité conférée par la sagesse et l'expérience, je garderai un souvenir inoubliable.

Je vous exprime toute ma gratitude.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur S. BLONDIN

Monsieur le Docteur MERCIER

Monsieur le Professeur PERRAULT

Monsieur le Professeur AZERAD

Monsieur le Professeur KLOTZ

Monsieur le Professeur Agrégé THOYER-ROZAT.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BOUCHARD

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur Agrégé MATHIEU,

A Mademoiselle le Docteur R. GRUMBACH

A Monsieur le Docteur EISCHGRUND

A Monsieur le Docteur STRAUSS,

A Monsieur le Docteur DOBROWOLSKI

Médecins de l'Hôpital BRETONNEAU.

J'exprime toute ma gratitude pour leur bienveillance et l'enseignement qu'ils ont su m'apporter.

I N T R O D U C T I O N

Depuis la première description faite par WILLIAMS, d'abord, en I96I, puis par BEUREN en I962 d'un syndrome associant une sténose aortique supra valvulaireavec un faciès particulier et un retard mental, de nombreux autres cas ont été rapportés.

A partir d'un cas (14) nous essaierons de caractériser ce syndrome en en discutant les différents éléments, les problèmes étiologiques qu'il pose et en insistant tout particulièrement sur ses rapports avec l'hypercalcémie idiopathique grave du nourrisson telle que l'ont décrite SCHLESINGER et FANCONI en I952.

OBSERVATION

Le jeune Philippe R..., est né à terme le 2 février 1954 pesant 3,700 kg Son développement au cours des premiers mois n'offrit pas d'anomalies en dehors de vomissements relativements fréquents, sans anorexie ni trouble de croissance particuliers. Mais dès l'âge de 6 mois, on perçoit à l'auscultation cardiaque un souffle intense qui sera toujours retrouvé lors des examens ultérieurs.

Vers l'âge de deux ans l'organicité du souffle est confirmée au cours d'un bref séjour dans le Service du Professeur LAMY, l'enfant atteint de péritonite appendiculaire est alors transféré en chirurgie et opéré.

Les parents vivant en Indre et Loire, l'enfant est présenté à l'âge de 5 ans et demi à Tours en consultation chez le Professeur DESBUCQUOIS qui localise le souffle au foyer aortique, trouve en radioscopie un coeur modérément augmenté de volume, des champs pulmonaires normalement vascularisés. Le tracé électro-cardiographique montre un rythme sinusal. L'axe est à + 90°; les ondes R sont de grande amplitude en D_2, D_3 - V_F et V_5 - V_6; les ondes S sont profondes en précordiales droites et il existe un léger décalage de ST en D_2, D_3, V_F, V_5, V_6. Au total, on conclut à des signes modérés de surcharge ventriculaire gauche sur un coeur vertical. L'enfant ne présente à cette époque aucun signe fonctionnel.

Par ailleurs se développe un retard psycho-moteur, qui va constituer le second élément du syndrome : en effet, l'enfant ne commence à marcher qu'à l'âge de 2 ans. Il est malhabile, a du mal à s'habiller. Ce retard va s'objectiver au

moment de la scolarisation. La résidence familiale étant transférée dans la Région Parisienne, l'enfant est alors placé dans un externat médico-pédagogique du XVè Arrondissement, à partir du 5 Octobre 1962, à l'âge de 8 ans et 7 mois.

Les tests pratiqués à l'entrée montraient :

- au WISC un Q.I. verbal à 75, pratique à 64 et total à 67.
- au Ternam, épreuve plus verbale, on trouvait un âge moyen de 6 ans et 6 mois, pour un âge réel de 8 ans et 8 mois, soit un Q.I. de 75, par conséquent une débilité moyenne.

Par ailleurs on le trouvait alors instable avec de grosses difficiltés sur le plan de l'attention.

Par contre, à l'actif de l'enfant, on notait sa coopération, sa bonne ouverture d'esprit quand il était mis en confiance, son intérêt réel malgré sa dispersion et son instabilité.

D'ailleurs son comportement doux et affectueux fut toujours remarqué par la suite.

En conclusion, il s'agissait donc d'une débilité moyenne sans difficulté caractérielle.

Le Docteur M. KAPLAN (14) mon Maître, Chef de Service à l'Hôpital Bretonneau (Paris), est amené à examiner pour la première fois, le 2 février 1963,cet enfant alors juste âgé de 9 ans. Dès ce moment son allure et son faciès étaient frappants.

Pourtant ses taille et poids étaient sensiblement normaux.

L'examen cardio-vasculaire, pratiqué alors par mon maître, puis à l'Hôpital Marie Lannelongue dans le Service du Professeur J.P. BINET où l'enfant devait subir des examens complémentaires, montrait l'absence de cyanose, un thorax

d'aspect normal; la palpation percevait un thrill important, maximum à la base et surtout au foyer aortique; l'auscultation confirmait la présence d'un souffle systolique intense, rapeux, d'intensité maximum (7 à 8/10) aux foyers aortique et pulmonaire et dans la fourchette sternale, irradiant vers les vaisseaux du cou et le long du bord droit du sternum où il diminuait progressivement d'intensité.

Il était également perçu dans le 3è et 4è espaces (4 (10) légèrement à la pointe et dans le dos. B_2 était perçu, plutôt claqué. Le pouls droit était nettement plus fort que le pouls gauche. La T.A. était de 130 - 70 à droite et de 110-80 à gauche. Les pouls fémoraux étaient modérément perçus des deux côtés les pouls tibiaux postérieurs et pédieux difficilement perceptibles.

Par ailleurs, il n'y avait pas de signe de Harzer, l'auscultation pulmonaire était normale.

Les radiographies montraient une pointe du coeur, plongeante par hypertrophie modérée du ventricule gauche, un débord droit assez important, pas d'érosion costale, une vascularisation pulmonaire normale, l'arc aortique était assez mal visible. En incidence transverse, le ventricule droit n'atteignait pas le sternum; en OAG très discrète saillie postérieure.

L' E.C.G. montrait un rythme sinusal à 85 avec un axe Q.R.S. à + 95° et un bloc de branche gauche incomplet.

La conclusion de ces examens restait toujours celle d'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée sur un coeur en position verticale.

Une angiographie fut pratiquée le 20 février 1963 permettant de visualiser : de face, le tronc commun d'une artère pulmonaire d'aspect normal, et sur le temps gauche une sténose de l'aorte dans sa portion ascendante supra-valvulaire avec dilatation post-sténotique. Sur les clichés en O.A.G. on voyait la sténose de la portion initiale de l'aorte ascendante et, semblait-il, une seconde sténose sur l'aorte entre la naissance du tronc brachio-céphalique et la carotide primitive gauche.

En conclusion, l'angiocardiographie par voie veineuse permettait essentiellement d'objectiver une sténose aortique sus-valvulaire et vraisemblablement la présence d'une seconde sténose en aval.

Par contre on pouvait considérer que l'arbre artériel pulmonaire, tout au moins dans sa portion proximale était normal.

En l'absence de surcharge inquiétante du ventricule gauche on se proposa d'attendre avant de poursuivre les investigations (cathétérisme gauche essentiellement). Entre temps bien sûr, on décidait de suivre étroitement cet enfant. En fait, par négligence de sa famille, l'enfant n'est revu que deux ans et demi plus tard, en novembre 1965. Il est alors âgé de presque 12 ans; il mesure 145,5 cm et pèse 38,200 kg. La croissance s'est donc poursuivie normalement et un début d'évolution pubertaire peut être noté.

A ce moment là, l'identité formelle du faciès de cet enfant avec tous ceux précédemment décrits apparut comme incontestable.

En effet, son front était assez large et haut, légèrement proéminent à sa partie moyenne. On notait de plus un hypertélorisme avec obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, un épicanthus s'insérait sur la paupière supérieure (contrairement à celui de la trisomie 21 où il s'insère sur la paupière inférieure; les oreilles étaient longues et grandes, la lèvre inférieure épaissie et éversée. De profil se remarquait le retrognathisme du maxillaire inférieur avec pourtant un menton pointu et un nez court. Les joues apparaissaient lourdes et légèrement tombantes. Les dents, notamment les incisives supérieures, (médianes et latérales) présentaient des anomalies de forme et d'implantation.

Par ailleurs on était frappé par une hyperlordose lombaire et l'impossibilité d'une hyperextension complète des jambes chez cet enfant, ce qui lui donnait une démarche particulière.

Il restait essentiellement à préciser la malformation cardio-vasculaire et à apprécier sa tolérance.

L'examen clinique pratiqué le 5.1.66, soit 3 ans après le premier bilan, montrait relativement peu d'éléments nouveaux. Cependant une certains dyspnée était apparue à la marche, à la station debout et interdisait la course, n'apparaissant pas au décubitus. On relevait des tendances lipothymiques avec sensation de vertige sans syncope vraie. A la palpation du thorax on percevait toujours un gros thrill dans toute l'aire précordiale avec maximum à la base et dans la fourchette sternale. Le souffle systolique restait très intense (5 à 6/6°) à la base, irradiant toujours vers le cou, le long du bord droit et du bord gauche, entendu faiblement dans le dos (1/6). B_2 était entendu au foyer aortique, éclatant au niveau du 3è espace I.C.

La radio montrait un coeur toujours un peu gros sans modification nette. A l'E.C.G. le rythme était sinusal à 100. L'axe de Q.R.S. restait à 90°. T était négatif en $V_4 - V_5 - V_6$. Sur les dérivations précordiales on voyait les ondes S très amples en $V_1 - V_2$ et des ondes R très fortes en $V_4 - V_5$ (Sokolow à 55 mm) En conclusion, la surcharge gauche s'affirmait avec l'apparition de quelques signes fonctionnels.

La tension artérielle était de 145 mm/80 au bras droit et de 80/50 au bras gauche.

Les oscillations artérielles montraient des résultats symétriques et normaux aux membres supérieurs et inférieurs.

Enfin et surtout, un cathétérisme gauche est pratiqué. La technique consiste à monter le catheter depuis l'artère radiale droite jusqu'à l'aorte ascendante par le tronc brachio-céphalique, puis à travers la sténose et l'orifice aortique jusque dans le ventricule gauche; ensuite les pressions sont mesurées successivement en retirant le catheter.

Chez cet enfant, l'allure de la courbe de retrait est caractéristique : Elle se divise en 3 portions nettement distinctes :

- Dans la première partie de la courbe les oscillations passent de 210 mm Hg (pression maxima) à 16 mm Hg (pression minima).

Il s'agit des pressions enregistrées dans le ventricule gauche.

- Dans la seconde partie de la courbe, les pressions oscillent de 210 mm Hg à 75 mm Hg.

Cette zone très courte correspond à la portion initiale de l'aorte, sus valvulaire comme l'indique la minima, mais pré-sténotique comme le prouve la maxima.

- Enfin dans la troisième partie les oscillations ont une amplitude variant de 100 mm Hg à 75 mm Hg. Il s'agit là de la portion post-sténotique avec une maxima effondrée et une minima systémique.

	Pressions mm Hg
Ventricule gauche	210/16
Aorte initiale (ou valvulaire et présténotique)	210/75
Aorte ascendante (post-sténotique)	100/75

Fig. 1 : Résultats du cathétérisme cardiaque gauche.

On voit donc que cette courbe décrit avec précision et localise la lésion.

De plus, on remarque l'importance du gradient pré et post-sténotique des pressions maxima : 110 mgHg. Ce chiffre considérable traduit l'importance de la sténose et sera un argument déterminant au moment de la discussion thérapeutique.

Le cathéter n'a pu passer dans l'aorte descendante et explorer le second rétrecissement suspecté par l'angiographie et par l'asymétrie des pouls radiaux.

Toutefois les chiffres post-sténotiques de l'aorte ascendante et les chiffres tensionnels périphériques semblent montrer que l'obstacle essentiel siège bien dans la zone sus-valvulaire.

Comme nous le signalions ci-dessus, cette importance du gradient de pression, exprimant celle de la sténose, à conduit à envisager rapidement l'intervention chirurgicale.

Celle-ci a été pratiquée par le Professeur J.P. BINET au Centre Chirurgical Marie Lannelongue le 21 Mars 1966, sous circulation extra-corporelle.

Dès l'ouverture du péricarde, le chirurgien a noté, d'une part, l'existence d'un très gros ventricule gauche, d'autre part des artères coronaires serpentines énormes cheminant à la surface du coeur et enfin une sténose de l'aorte ascendante siégeant à 2 cm environ au-dessus de l'orifice sigmoïdien. Cette sténose était extrêmement serrée, le diamètre extérieur de l'aorte à ce niveau est de 0,5 cm environ, cependant que le diamètre aortique normal au-dessus et au-dessous de la lésion est sensiblement égal à 2,6 cm. On ne note pas d'anomalie de la naissance des coronaires. Il existe au niveau de la coarctation un thrill systolique très important qui se perçoit haut sur l'aorte ascendante.

La prise de pression dans le ventricule gauche confirme le chiffre élevé trouvé au cathétérisme (environ 200 mmHg) alors que la pression enregistrée dans l'artère radiale, au-dessous de la coarctation est de 90 mmHg.

La mise en route de la C.E.C. a posé quelques difficultés liées à une contrainte de la réinjection artérielle.

Après ouverture de la plèvre gauche tout l'arc aortique fut palpé et sembla être normal contrairement à ce que pourrait faire craindre l'angiographie préopératoire.

La C.E.C. fut remise en route à petit débit et permit une perfusion satisfaisante.

A l'ouverture de la sténose on découvrit une hypertrophie très importante de la paroi à son niveau et une hypertrophie modérée de l'aorte au-dessus et au-dessous de la lésion. Les valves sigmoïdes étaient en nombre et place normales. Les ostia coronaires également.

Pendant toute l'intervention, l'artère coronaire gauche fut perfusée.

Par ailleurs le ventricule gauche présentait une cavité très réduite sur le coeur arrêté presque virtuelle lorsque le coeur se contracte : il n'existe pas de sténose médio-ventriculaire mais une hypertrophie concentrique pour laquelle est pratiquée une myotomie verticale de l'orifice vers la pointe.

Une pièce de Dacron de forme losangique fut mise en place au niveau de la sténose redonnant un calibre aortique uniformément égal.

Le coeur repartit facilement, après deux chocs électriques, en rythme sinusal.

Les pressions alors mesurées montrèrent une disparition presque complète de l'hypertension dans le ventricule gauche, mais il persistait un gradient de 30 mm Hg entre le ventricule gauche et l'aorte (tableau).

PRESSIONS	AVANT	APRES
AORTE	90	90
VENTRICULE GAUCHE	200	120

Fig. 2 : Mesure des pressions pendant l'intervention avant et après correction de la sténose.

Les suites opératoires furent simples : le bilan cardiaque qui fut pratiqué dans la période de convalescence montra : cliniquement une disparition du thrill,

une atténuation presque complète du souffle (1 ou 2/6) la présence d'un frottement péricardique en dedans de la pointe qui n'a pas persisté.

La radiographie montra un élargissement du pédicule artériel.

L'E.C.G. montra une tachycardie sinusale avec un axe QRS qui de - 20 (au lieu de + 90° avant l'intervention) vira au bout de quelques jours à + 30°.

L'enfant fut ensuite envoyé en maison de convalescence dans un Centre spécialisé où tout se passa normalement.

D I S C U S S I O N

LE SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE

Le diagnostic de la sténose aortique supra-valvulaire présente certaines difficultés, surtout pour sa topographie qu'il est impossible de préciser à l'auscultation. On accorde une valeur relative au siège du souffle (1er ou 2è espace). Le deuxième bruit est le plus souvent diminué mais peut être normal ou même claqué comme dans notre observation.

La radiographie montre le plus souvent une absence de saillie de l'arc aortique.

L'E.C.G. peut montrer une hypertrophie ventriculaire gauche isolée, sauf en cas d'anomalie pulmonaire associée.

En fait, seuls des examens complémentaires plus précis vont pouvoir préciser le diagnostic.

C'est d'abord l'angiocardiographie, de préférence sélective, par injection rétrograde, qui objective la sténose, avec son siège sus-valvulaire immédiatement au-dessus des sinus de Valsalva. Les valves aortiques apparaissent le plus souvent normales; en fait une insuffisance aortique est assez souvent notée (FAIVRE - 7) (CHRISTIAENS - 5) Elle s'expliquerait soit par des lésions valvulaires, soit par incontinence fonctionnelle secondaire à la malformation sus-jacente comme a pu

le montrer l'intervention chez le malade de FAIVRE (7). Bien souvent on ne retrouve pas de dilatation post-sténotique mais souvent au contraire une hypoplasie de l'aorte ascendante (c'est la "sténose aortique supra valvulaire inhabituellement longue" de BEUREN (2))et même de l'aorte descendante, thoraco-abdominale, dans son ensemble (13). Il peut exister également une autre sténose (coarctation) en aval de la sténose sus-valvulaire. Elle siège soit entre le tronc brachio-céphalique et la carotide gauche, soit entre la sous-clavière gauche et l'aorte descendante.

Les artères coronaires sont le plus souvent très grosses, sinueuses, mais parfois leur ostium peut partiellement être recouvert par le tissu pathologique de la sténose: l'artère coronaire droite peut même manquer totalement (FAIVRE - 7).

On note très souvent, comme chez notre malade, une différence de pression entre les membres supérieurs droit et gauche. Cela est parfois attribué à une sténose de la sous-clavière gauche, ou, comme on l'avait supposé, dans notre cas, à une coarctation de l'aorte entre les gros vaisseaux.

En fait, une étude des pressions per opératoire a été pratiquée (JUE - 13) sur la crosse aortique qui a montré une pression supérieure en regard du tronc brachio-céphalique qu'au niveau de la sous-clavière gauche (sans notion de sténose organique entre les deux vaisseaux).

Le cathétérisme gauche, avec une courbe de retrait des pressions depuis le ventricule gauche jusqu'à l'aorte ascendante montre un gradient souvent élevé entre la zone pré et post-sténotique : les pressions passent de 210 mmHg à 100 mm pour notre malade, soit un gradient de 110 mmHg. Ce gradient peut atteindre des chiffres encore plus considérables : 200 mmHg par exemple (21). Il traduit l'intensité de la sténose et représente une indication opératoire importante.

A l'intervention, on trouve un bourrelet ou une crête circonférentielle. L'examen histologique met en évidence un tissu myxoedémateux ou myxoematoux avec une interruption des fibres élastiques à ce niveau. L'appareil valvulaire est le plus souvent intact mais comme nous l'avons vu plus haut on peut découvrir des altérations des sigmoïdes à type de tractus fibreux, adhérents au bord libre des valves, ou parfois même des valvules bicuspides, mal continentes.

Il peut exister des sténoses d'autres vaisseaux artériels systémiques : on a décrit une hypoplasie ou aplasie de l'artère sous-clavière droite, une sténose des artères rénales (cause supplémentaire éventuelle d'hypertension artérielle)

BEUREN (2) dans ses premières publications pensait que la sténose aortique était isolée. En fait une étude systématique ultérieure du système artériel pulmonaire distal chez ses malades (par angiocardiographie droite sélective et cathétérisme droit) lui permit de découvrir chez ses 10 cas de sténose aortique avec faciès particulier et retard mental 10 cas de sténoses pulmonaires périphériques multiples, cette nouvelle anomalie constituant pour lui un quatrième élément du syndrome.

Cliniquement, on peut suspecter la sténose pulmonaire sur des signes auscultatoires modifiés ou sur des signes de surcharge ventriculaire droite, à l'E.C.G. En fait, selon la prépondérance droite ou gauche on peut avoir des tracés trompeurs. Seule l'angiocardiographie droite sélective, permet de confirmer le diagnostic dans les cas favorables.

Il s'agit presque toujours de sténoses multiples des artères périphériques avec dilatation post-sténotique.

La prise des pressions dans le ventricule droit et le tronc de l'artère pulmonaire peut parfois montrer une hypertension; mais il faut des sténoses périphériques sévères pour provoquer une telle hypertension de l'artère pulmonaire comme ont pu le mettre en évidence des études sur l'hénodynamique de la circulation pulmonaire. Par ailleurs, l'aspect des courbes de pression dans le tronc de l'artère pulmonaire selon AGUSTSSON (1) est suffisamment caractéristique pour affirmer une sténose pulmonaire périphérique; ceci par analogie directe avec les résultats expérimentaux chez l'animal. L'intérêt de la méthode résidant surtout dans les cas où le cathétérisme des branches de l'artère pulmonaire se révèle impossible.

On voit donc que l'aspect schématique, univoque, de sténose aortique susvalvulaire décrit initialement par Beuren s'est enrichi pour devenir très poly-

morphe. Toutefois, toutes ces lésions décrites jusqu'à présent concernent exclusivement les gros vaisseaux de la base du coeur et leurs branches (en dehors de rares exceptions où les valvules sigmoïdes sont touchées).

Les sténoses périphériques pulmonaines serrées risquent de compliquer l'indication opératoire sur l'aorte en raison des complications post-opératoires qu'elles peuvent entraîner.

Chez notre malade, aucun indice n'a permis de suspecter et l'angiographie n'a pas montré de telles sténoses périphériques de l'artère pulmonaire.

L E F A C I E S

Le visage de ces malades est très particulier; leur ressemblance est frappante, plus forte que celle existant entre les frères et soeurs.

Le front est plutôt large et assez proéminent à sa partie moyenne.

L'hypertélorisme est fréquent; souvent on note un épicanthus dont la particularité est de s'insérer sur la paupière supérieure et non comme dans la trisomie · 21 sur la paupière inférieure.

On remarque une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales. Les oreilles sont grandes, mal ourlées et souvent d'implantation basse.

Les joues sont lourdes et tombantes. Le nez apparait court, avec un espace naso-labial augmenté, surtout visible sur le profil.

Ces enfants sont tous porteurs d'un rétrognathisme avec pourtant un menton pointu.

Leurs lèvres sont épaisses, éversées (surtout l'inférieure) comme dans la race noire.

BEUREN (3) en collaboration avec des stomatologistes a beaucoup insisté sur les anomalies dentaires.

Il a décrit chez ses malades une dysplasie plus ou moins généralisée de la plupart des dents, notamment des incisives médianes; parfois certaines dents peu-

vent manquer comme les incisives latérales inférieures. Leur minéralisation est parfois retardée.

Leur forme peut être très particulière et caractéristique, en particulier pour les incisives médianes supérieures. On les a comparées à des dents d'Hutchinson : leurs bords latéraux sont convexes et convergent vers le bord libre qui est donc plus étroit que le collet, d'où l'expression de dent en tournevis. On a décrit également des incisives médianes portant une encoche sur leur bord interne (21).

A ces anomalies dentaires s'ajoute une hypoplasie du maxillaire inférieur lui-même : la branche horizontale est trop courte et l'angle maxillaire est plus ouvert que normalement.

Ceci a pour conséquence un mauvais articulé dentaire, comme le montre bien la comparaison des moulages des deux maxillaires (21) (SOULIE).

Portrait de l'enfant Philippe R... montrant les caractères particuliers du faciès au cours du syndrome étudié.

LE RETARD MENTAL

Il est variable dans sa gravité mais il est constant. Le Q.I. se situe entre 35 et 80. Notre malade présentait une débilité moyenne et devait bénéficier d'un enseignement spécialisé.

La découverte chez ces malades de troubles neurologiques est exceptionnelle. SOULIE et Coll. (21) rapportent pourtant une observation d'un enfant porteur de troubles cérébelleux et pyramidaux.

L'E.E.G. est en principe toujours normal et le substrat anatomo-histologique de cette débilité n'a pu encore être étudié.

Nous avons noté l'aspect attachant, facile mais instable, de notre enfant qui constitue un trait commun à tous ces malades, minimisant au premier abord l'importance réelle du retard.

AUTRES ANOMALIES

Des hernies ont été rapportées comme une association très fréquente de ce syndrome (WILLIAMS - 23).

Leur siège est variable : crural, inguinal ou même ombilical. On peut sans doute les rapprocher de l'hypotonie souvent importante, très souvent signalée surtout dans le jeune âge (CHRISTIAENS - 5). WILLIAMS (23) a également décrit un cas de cyphoscoliose associée à des pieds bots chez l'un de ses malades.

Les radiographies du squelette n'ont apporté aucun élément particulier vraiment pathologique (SOULIE (21).

Les radios du crâne étaient normales chez les malades de WILLIAMS (23).

BEUREN (3) avait remarqué la voix basse et métallique de ses enfants porteurs du syndrome. D'autres auteurs l'ont également signalée (CHRISTIAENS -5).

FACTEURS ETIOLOGIQUES

Le diagnostic de ce syndrome apparait facile. Seul le diagnostic des atteintes cardio-vasculaires peut se poser avec les autres souffles systoliques. En fait il s'agit d'un problème que seuls peuvent résoudre les examens spécialisés (angiographie et cathétérisme).

Il existe une forme familiale à transmission dominante autosomique; mais ces enfants présentent une intelligence et un faciès normaux. Il s'agit en fait d'une malade différente.

Le syndrome qui nous intéresse ici ne se rencontre que sporadiquement. Jusqu'à présent aucune notion familiale n'a été retrouvée : parents et fratrie sont toujours indemnes. La maladie semble toucher également les deux sexes.

Malgré les études chromosomiques pratiquées pour chaque cas aucune anomalie n'a pu être retrouvée (GROUCHY - 10) excepté le cas décrit par PETRY et PALMER (17) : il s'agissait d'une mosaïque de cellules trisoniques pour un chromosome du groupe 19-20 et de cellules normales. L'étude du caryotype chez les 16 frères, soeurs, parents et autres membres de la famille n'a pu montrer d'aberration chromosique. L'absence d'autre cas semblable actuellement incline à penser qu'il pourrait s'agir d'une association fortuite.

Aucun facteur embryopathique n'a pu être retrouvé : ni élément pathologique, ni thérapeutique n'ont été mis en évidence; une rubéole très douteuse n'a pas été retenue par le Professeur SOULIE et coll.(21) à propos de la mère de l'un de leurs malades pendant sa grossesse.

ETUDES DES FACTEURS METABOLIQUES

C'est là en fait que va résider l'essentiel du problème étiologique et de sa discussion :

Si l'hypercalcémie idiopathique grave du nourrisson est connue depuis les publications de FANCONI et SCHLESINGER(20) en 1952, ses rapports, et même sa parenté avec le syndrome décrit par WILLIAMS (23) et BEUREN (2) sont devenus d'actualité, depuis peu.

Hypercalcémie idiopathique grave

Cette affection se manifeste chez le nourrisson très précocément, souvent dans les premières semaines.

Cliniquement elle se caractérise par:

a) des troubles digestifs, à type de vomissements fréquents, d'une anorexie importante contrastant avec une polydypsie intense et une forte polyurie et d une constipation opiniâtre.

b) un retard staturo-pondéral, avec hypotonie, associé à un retard psycho-moteur constant

c) un faciès très particulier (faciès de lutin ou d'elfe) dont la description se rapproche trait pour trait de celle du syndrome décrit par WILLIAMS (23) et BEUREN (2).

On retrouve constamment un épicanthus, un strabisme, une ensellure nasale. prononcée avec un nez retroussé et court, des joues volumineuses, tombantes avec micrognathisme et rétrognathisme du maxillaire inférieur, et des lèvres épaisses, proéminentes, éversées.

Presque constamment aussi une microcéphalie est signalée chez ces nourrissons.

A ce tableau évocateur s'associe très souvent la présence d'un souffle cardiaque : ROSKIND (18) sur une statistique de 52 cas d'hypercalcémie grave en dénombrait 33. Plus récemment, GOUIN et coll. (9) sur 42 cas d'hypercalcémie relevés dans la littérature mondiale dénombraient 37 souffles. Il ne s'agit jamais de souffle de shunt mais bien d'éjection, comme a pu le montrer le phonocardiogramme (GORIN - 9); son intensité est variable, souvent importante, son siège est variable également selon la nature de l'atteinte, nous verrons plus loin les caractères évolutifs de ces souffles.

B I O L O G I Q U E M E N T

Cette maladie se caractérise par :

- Une hypercalcémie élevée, toujours supérieure ou égale à 115 mg/l C'est ainsi qu'un nourrisson actuellement exploré dans le Service du Docteur KAPLAN à l'Hôpital Bretonneau présentait à son arrivée une calcémie à 170 mg/l.

De même des taux de 175 mg (9) et même 187 mg (20) ont été retrouvés.

- Une calciurie soit augmentée : 12 mg/kg/24h (9) (20) au lieu de 1 à 4 mg/kg/24 h comme normalement, soit normale (11).

- Une phosphaturie également variable, soit élevée, souvent normale, parfois abaissée.

- Une insuffisance rénale constante et souvent majeure avec hyperazotémie et très souvent une hypertension artérielle (18).

Un trouble toujours retrouvé de la concentration des urines d'où cette polyurie et cette polydipsie frappante chez ces enfants. Les autres épreuves confirment l'insuffisance rénale. La biopsie rénale montre les lésions de néphrocalcinose.

Un bilan radiologique montre une densification des os du squelette, notamment les os de la base du crâne et les os longs aux diaphyses épaissies.

L'étude du bilan calcique a mis en évidence un coefficient d'utilisation digestive du calcium (C.U.D.), normalement de 20 à 35 % pour un régime habituel au lait de vache qui atteint des chiffres considérables:80 % environ (GORIN - 9).

L'étude au calcium 45, plus précise, confirme cette hyperabsorption du calcium par l'intestin.

La balance calcique est alors très nettement positive : normalement à + 15 mg/kg/24 h avant 1 an, elle atteint 7I mg/kg/24 h dans l'observation de GORIN (9). LINDQUIST soutient également cette théorie de l'hyperabsorption du calcium par l'intestin malgré la saturation du squelette et l'expliquerait par un déficit en un facteur endogène (régulateur de cette absorption par antagonisme avec la vitamine D. au niveau de l'intestin).

EVOLUTION DU SYNDROME

Le pronostic est extrêmement sévère. La statistique de SALLE (19) rapporte 30 % de décès entre 12 et 40 mois. La mort survient essentiellement par insuffisance rénale chronique, parfois par infection broncho-pulmonaire (SCHLESINGER - 20) Dans le cadre de l'insuffisance rénale grave du nourrisson (avec gros troubles de la concentration) la mort peut survenir au cours d'un déséquilibre hydro-électrolytique brutal.

Les enfants qui guérissent gardent, comme nous le verrons, de lourdes séquelles mais, fait remarquable, on assiste chez ces malades à une disparition progressive et pratiquement complète de tous les signes biologiques du syndrome.

La calcémie va revenir à un taux normal en quelques mois, voire même en quelques semaines, influencée très rapidement par le régime hypocalcique.

L'ostéosclérose va également s'atténuer puis disparaître.

L'insuffisance rénale s'amende lentement : l'urée sanguine revient presque toujours à la normale mais peut rester élevée : dans la statistique de SALLE (19) on relève 9 cas d'urée restant élevée sur 23 malades, avec un recul évolutif de 2 à 10 ans.

De plus, le seul dosage de l'urée sanguine ne peut suffire à parler de fonction rénale normale et l'absence d'épreuves fonctionnelles systématiques dans la plupart des observations ne permet pas de conclure encore de façon certaine sur le pronostic rénal des sujets apparemment guéris.

SUR LE PLAN CLINIQUE

L'hypertension artérielle, le plus souvent modérée, suit l'évolution de la fonction rénale et se normalise avec elle.

Les souffles cardiaques ont une évolution variable :

Le plus souvent, le souffle persiste malgré la guérison du syndrome biologique et correspond à des lésions organiques (9) (12).

Par contre on peut assister à la disparition du souffle parallèlement à la guérison : il s'agirait alors d'un souffle fonctionnel lié à l'hypertension ou à l'oedème valvulaire.

Enfin, chez tous ces enfants, même apparemment guéris de leurs hypercalcémie on retrouve constamment le retard mental et le faciès si particulier. A un degré moindre, ils gardent le plus souvent un certain retard staturo-pondéral.

A la lumière de ce résumé de l'hypercalcémie idiopathique et de son évolution on comprend que dès 1963 HOOFT et coll. (11) puis BLACK J.A. et BONHAM CARTER R.E. (4), et plus récemment CHRISTIAENS et Coll. (5) aient voulu rapprocher et même confondre : - d'une part le syndrome décrit par WILLIAMS (23) puis BEUREN (2) constitué d'un faciès particulier, d'un retard mental, de malformations dentaires associées à une sténose aortique supra-valvulaire et à des sténoses périphériques de l'artère pulmonaire.

- et d'autre part le syndrome séquellaire de l'hypercalcémie idiopathique grave avec faciès d'elfe, retard mental et atteintes cardiovasculaires décrit initialement par FANCONI et SCHLESINGER.

C'est ainsi qu'en précisant les histoires cliniques initiales de leurs malades porteurs du syndrome décrit par WILLIAMS et BEUREN, les auteurs précédemment cités retrouvèrent de nombreux traits cliniques hautement évocateurs d'hypercalcémie idiopathique du jeune âge.

En fait il ne s'agissait là encore que de fortes probabilités et non de certitude, car la preuve biologique de l'hypercalcémie n'avait pas été faite.

Par contre, GARCIA et Coll. (8) ont décrit le cas d'un enfant de 9 mois avec hypercalcémie grave certaine, et en même temps une sténose aortique supravalvulaire. BEUREN (3) lui-même a signalé un enfant présentant une histoire d'hypercalcémie et la même association syndromique que les autres.

A son tour, JUE et Coll. (13) a rapporté les cas privilégiés de deux fillettes que nous allons résumer ici :

La première était âgée de 9 ans et avait présenté un souffle cardiaque entendu dès l'âge de 6 mois alors que la calcémie était encore normale mais que ce nourrisson vomissait, était anorexique, et présentait déjà une urée élevée.

Le souffle dès lors aurait été interprété comme le témoin très probable d'une sténose aortique. Ce n'est qu'à l'âge de 14 mois que le taux de la calcémie atteignit 145 mg. La biopsie rénale affirma une néphrocalcinose. L'enfant survécut.

Dans les années suivantes s'affirmèrent le faciès d'elfe, la voix grave et métallique, un strabisme et un retard mental. Une exploration cardio-vasculaire fut pratiquée ensuite qui montra une sténose sus-valvulaire marquée, avec hypoplasie de toute l'aorte post-sténotique, l'aorte descendante y comprise, comme le montre très bien l'angiocardiographie gauche.

Par contre le cathétérisme droit s'avéra normal sans signe évident de sténose (mais on a vu que cela ne suffisait pas pour éliminer des sténoses pulmonaires périphériques).

La seconde fillette présentait un souffle entendu, dès la naissance, et des vomissements; puis étaient apparus vers 9 mois des troubles de croissance, une irritabilité et un faciès d'elfe. A 2 ans on se trouvait devant un faciès typique, un retard staturo-pondéral et psychomoteur et un souffle intense systolique d'éjection.

La calcémie restait cependant limite (110 à 117 mg). Les autres examens étaient normaux (en particulier pas d'ostéosclérose).

Enfin en Août 1964 une étude complète du coeur va montrer une sténose avec dilatation post-sténotique de la branche supérieure de l'artère pulmonaire droite.

Le coeur gauche est normal.

Ce second cas apparait moins net, moins complet que le précédent.

A noter la discrétion des signes biologiques contrastant avec le faciès typique, le retard mental et moteur et l'atteinte isolée d'une branche périphérique de l'artère pulmonaire.

GORIN et coll. (9) ont décrit le cas d'une hypercalcémie idiopathique grave, chez un nourrisson de 6 mois, découverte devant l'association d'une hypotrophie avec retard psycho-moteur chez une enfant présentant un faciès typique de lutin (ou d'elfe).

Elle présentait une cardiopathie précisée par l'angiocardiographie comme étant une sténose des branches de l'artère pulmonaire.

L'insuffisance rénale était importante avec une néphrocalcinose vérifiée par ponction biopsie.

Les troubles biologiques étaient classiques et majeurs:

- une hypercondensation globale des os plats et des os longs
- une hypercalcémie très élevée à 175 mg/l et une hypercalciurie à 12 mg/kg/24 h.

En conclusion, il s'agissait d'une hypercalcémie grave indubitable chez un nourrisson porteur de sténoses pulmonaires périphériques.

Toutes ces observations présentent un grand intérêt (en particulier le cas n° 1 rapporté par JUE et Coll. (13))par la précision de leur étude, tant biologique que clinique.

Elles obligent à dire que certains syndromes de WILLIAMS et BEUREN ne sont pas autre chose que des stades séquellaires d'hypercalcémie grave du nourrisson.

Mais, de là à prétendre, comme pensent certains auteurs, que tous les cas de sténose supra-valvulaire de l'aorte avec retard mental et faciès particulier doivent entrer dans cette catégorie ! Nous n'avons pas les éléments qui permettraient de l'affirmer actuellement.

Il manque en effet le plus souvent les preuves irréfutables, biologiques, de l'hypercalcémie initiale.

En fait, seuls, quelques stigmates pourraient persister au niveau du rein. Aussi faudrait-il explorer de façon systématique et approfondie la fonction rénale des malades du type décrit par WILLIAMS et BEUREN et surtout pouvoir rechercher par étude biopsique une éventuelle néphrocalcinose microscopique persistante.

Et par ailleurs une surveillance évolutive des hypercalcémies graves apparemment guéries permettrait peut être de démontrer, tout au moins dans certains cas, des troubles persistants de la fonction rénale.

D'autre part, l'étude cardio-vasculaire systématique (notamment par angiocardiographie sélective) des hypercalcémies graves devrait permettre dans les

années à venir, de mieux cerner les analogies et les différences éventuelles entre ces deux syndromes.

Déjà en 1961 RASKIND (18) avait effectué une étude cardio-vasculaire à propos de 52 cas d'hypercalcémie grave de la littérature. Comme nous l'avions déjà signalé, les souffles entendus étaient fréquents mais de caractère et d'évolution variables, pouvant même disparaître; nous nous intéresserons essentiellement à l'étude portant sur 11 cas vérifiés anatomiquement : On relève 5 cas avec des modifications pathologiques des valves, 4 cas avec des calcifications myocardiques et 2 cas d'altérations des coronaires.

SUTCLIFFE (22) pour sa part, rappelle la découverte à l'autopsie de l'un de ses malades de calcifications et sténoses des artères pulmonaires associées à des rétrécissements des artères rénales par dépôts calciques.

En fait, il s'agissait là de lésions constatées en pleine poussée hypercalcémique et effectivement très proches des études expérimentales sur l'animal (6) (15) ou des intoxications accidentelles à la vitamine D. Les lésions directement imputables à l'hypercalcémie se caractérisent par une atteinte extensive des parois du coeur et des vaisseaux touchant les valvules et les coronaires, provoquant des réactions inflammatoires et des dépôts calcaires plus ou moins massifs.

On est apparemment loin des lésions très spécifiques et localisées, sténoses aortiques sus-valvulaires et sténoses pulmonaires périphériques que l'on ne retrouve pas après intoxication vitaminique D, même prolongée.

Cependant nous avons pu voir dans les observations précédemment rapportées, d'hypercalcémies idiopathiques graves (GARCIA - 8)(JUE - 13) (GO IN - 9) où le bilan cardiovasculaire a été pratiqué sur le malade en v.. que des lésions sténotiques, soit supra-valvulaire de l'aorte, soit de l'artère pulmonaire et surtout de ses branches distales étaient retrouvées.

Il faut leur adjoindre le malade de SUTCLIFFE (22) porteur également de sténoses pulmonaires périphériques multiples avec dilatation post-sténotique.

Les lésions sont par conséquent très semblables à celles décrites chez les enfants atteints du syndrome dit de WILLIAMS et BEUREN.

Si l'on retient l'hypercalcémie comme hypothèse pathogénique des malformations cardio-vasculaires, on peut se demander pour quelles raisons des souffles cardiaques témoins de lésions organiques sont très souvent de découverte néo-natales, ce qui supposerait alors une hypercalcémie in-utéro. Or on n'a relevé parmi les cas étudiés aucune surcharge maternelle en vitamine D pendant la grossesse et par ailleurs le mécanisme d'une hyperabsorption calcique du foetus par voie digestive est exclus.

En fait, selon GORIN et Coll. (9) la dysmorphie faciale, l'arriération mentale et les sténoses artérielles de l'hypercalcémie grave seraient d'origine malformative, indépendamment des perturbations métaboliques. Ce ne sont là que des hypothèses et les rapports réels entre les différents éléments métaboliques ou malformatifs de ce syndrome ne sont pas encore connus.

C O N C L U S I O N S

I - Nous avons étudié le cas d'un enfant de 13 ans qui présentait essentiellement:

1 - Un faciès particulier

2 - Un retard mental modéré (QI à 75)

3 - Un souffle cardiaque correspondant à une sténose aortique sus-valvulaire. Il existait une hypertrophie ventriculaire gauche et un gradient de pression tel de part et d'autre de la sténose (110 mmHg) que cet enfant fut opéré. Une prothèse losangique en dacron fut placée sur l'aorte sténosée. Les suites opératoires sont actuellement satisfaisantes.

II - Cette triade nous a permis de classer ce malade parmi ceux décrits par WILLIAMS (23) d'abord puis par BEUREN (2) et par bien d'autres auteurs depuis.

La triade comportait initialement :

a) le faciès si particulier qui crée entre ces enfants une ressemblance plus grande que celle existant entre des frères et soeurs.

b) le retard mental variable (QI de 40 à 80) mais constant

c) la sténose aortique sus-valvulaire.

Cette triade s'est enrichie :

1 - BEUREN lui-même (3) a retrouvé chez tous ses malades, par exploration angiocardiographique systématique, des sténoses périphériques des artères pulmonaires.

2 - Et enfin ce même auteur a beaucoup insisté sur la constance, l'importance et l'originalité des malformations maxillo-dentaires.

III - Le diagnostic différentiel

est aisé avec la sténose aortique supra-valvulaire sans faciès particulier ni retard mental. Il s'agit en fait d'une maladie familiale, à transmission dominante. D'ailleurs le syndrome que nous étudions est sporadique.

IV - Les problèmes étiologiques

A - Aucune cause embryopathique n'a jamais été retrouvée.

B - Pratiquement aucune anomalie chromosomique n'a pu être relevée.

C - Le problème étiologique essentiel est posé par l'étude de l'hypercalcémie idiopathique grave avec :

1 - Les signes cliniques :

- Le faciès d'elfe, si voisin de celui décrit par WILLIAMS et BEUREN
- Le retard mental constant
- Les souffles cardiaques fréquents, parfois fonctionnels et transitoires, le plus souvent en rapport avec une anomalie cardio-vasculaire organique et définitive (presque toujours à type de sténose des gros vaisseaux de la base et de leurs branches (8) (5) (13) (9).

- Le retard staturo-pondéral et les troubles digestifs (anorexie - vomissements).

2 - Les signes biologiques

a) Une hypercalcémie élevée avec phénomène d'hyper absorption digestive du calcium (comme le montrent le coefficient d'utilisation digestive du calcium, très supérieur à la normale, et l'étude au calcium marqué, plus précise).

b) Une néphrocalcinose constante parfois visible radiologiquement avec insuffisance rénale, hyperazotémie et parfois hypertension artérielle.

c) Une ostéosclérose importante.

3 - Et surtout ses caractères évolutifs particuliers :

- La mort peut survenir (environ 1/3 des cas)

- En cas de survie :

a) La guérison est pratiquement totale sur le plan biologique avec toutefois une réserve sur l'état de la fonction rénale à long terme.

b) Mais une persistance de stigmates importants :

- le faciès qui demeure inchangé.
- le retard mental
- les lésions cardio-vasculaires.

D'où l'hypothèse émise que le syndrome décrit par WILLIAMS et BEUREN ne serait en fait qu'un stade séquellaire d'hypercalcémie idiopathique grave.

IV - Etude comparative des deux syndromes

1 - En fait cette étude est rendue très difficile pour les enfants présentant le syndrome décrit par WILLIAMS et BEUREN car ils sont explorés à un stade où tout stigmate éventuel d'hypercalcémie idiopathique aurait disparu.

Aussi, le plus souvent, les preuves biologiques d'hypercalcémie du jeune âge manquent et seules des présomptions sont apportées par l'anamnèse.

Il faut cependant reconnaître que certains auteurs (13) (8) (9) ont apporté la preuve de la filiation des deux syndromes.

2 - Une exploration suffisamment approfondie, notamment rénale (fonctionnelle et même histologique par biopsie) n'a pas été encore pratiquée systématiquement, tant chez les sujets porteurs du syndrome de WILLIAMS et BEUREN que chez les malades atteints d'hypercalcémie idiopathique grave apparemment guéris.

3 - Par ailleurs, l'étude cardio-vasculaire des hypercalcémies idiopathiques graves n'a pas non plus été toujours complète (avec angiographie).

De toutes ces considérations il apparait que l'insuffisance d'éléments statistiques interdit encore actuellement de conclure sur la véritable identité de ces deux syndromes.

Mais l'attitude à envisager par la suite apparait assez clairement :

a) Une exploration rénale approfondie avec biopsie recherchera les séquelles d'une éventuelle néphrocalcinose microscopique chez les malades du type décrit par WILLIAMS et BEUREN

b) Une étude cardio-vasculaire complète (l'angiocardiographie est praticable très tôt) sera mise en oeuvre chez tous les malades atteints d'hypercalcémie idiopathique grave.

Même en supposant que la parenté absolue de ces syndromes puisse être ainsi prouvée, tous les problèmes étio-pathogéniques posés par ces malades ne seront pas pour autant résolus. Il resterait en particulier à faire la part des lésions secondaires aux perturbations métaboliques et des atteintes malformatives préexistantes.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 – AGUSTSSON M.H., ARCILLA R.A., GASUL B.M., BICOFF J.P., NASSIF S.I., LENDRUM B.L.
The diagnosis of bilateral stenosis of the primory pulmonary artery branches based on characteristic pulmonary trunk pressure curves. A hemodynamic and angiocardiographique study.
Circulation, I962, 26, 421.

2 – BEUREN A.J., APITZ J., HARMJANZ D.
Supra-valvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance.
Circulation, I962, 26, 1235

3 – BEUREN A.J., SCHULZE C., EBERLE P., HARMJANZ D., APITZ J.
The syndrome of supra valvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance.
Am. J. Cardiol. I964, I3, 471.

4 – BLACK J.A., BONHAM-CARTER R.E.
Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia.
Lancet I963, 2, 745.

5 – CHRISTIAENS L., DUPUIS C., NUYTS J.P.
Les séquelles cardiovasculaires de l'hypercalcémie idiopathique infantile.
Arch. des Mal. du Coeur I966, 4, 607.

6 – EISENSTEIN R., ZERVOLIS L.
Vitamin D indiced aortic calcifications.
Arch. Path. I964, 77, 27.

7 – FAIVRE G., CHALNOT P., GILGENKRANTZ J.M., CHERRIER F., GROSDIDIER J., MATHIEU P. TOUCHE M.
Le rétrecissement aortique sus-valvulaire avec malformations multiples.
Arch. Mal. Coeur I965, 7, 977.

8 - GARCIA R.E., FRIEDMAN W.K., KABOEK M.M. et ROWE R.D.

Idiopathic hypercalcemia and supra valvular aortic stenosis
New England J. Med. I964, 271, 117.

9 - GORIN R., SALAÜN C., BOCQUET L., CRUVEILLER J., ROUSTAN B. et TURPIN R.
Un nouveau cas d'hypercalcémie idiopathique grave : Etude clinique et biologique, analyse des manifestations cardiaques et discussion pathogénique.
Ann. Pediat. I966, 42, 20.

10 - GROUCHY J. de et EMERIT I.
Chromosome studies in patients with supra valvular aortic stenosis.
Lancet, I963, 2, 789.

11 - HOOFT C., VERMASSEN A., BLANCQAERT A.
Observations concerning the evolution of the chronic form of idiopathic hypercalcemia in children.
Helvet. Paediat. Acta, I963, 18, 138

12 - JOSEPH M.C., PARROTT D.
Severe infantile hypercalcemia with special reference to the facies
Arch. Dis. Child. I958, 33, 385

13 - JUE K.L., NORIN G.R., et ANDERSON R.C.
The syndrome of idiopathic hypercalcemia of infancy with associated congenital heart disease.
J. Pediat. I965, 67, 1130.

14 - KAPLAN M., MESCHARES M.
Sur le syndrome associant une sténose aortique sus-valvulaire, un retard mental et un faciès particulier
Journées Parisiennes de Pédiatrie, I vol Flammarion Edit. Paris I966 p.57

15 - KENT S.P., VAUGHTER F., DOUBEN R.M., BENSON R.E.
Hypervitaminosis D in monkeys. A clinical and pathological study.
Amer. J. Path. I958, 34, 37

16 - LINDQUIST B.
Idiopathic hypercalcemia. A disorder of the calcium homeostatic mechanism
Acta Paediat. (Uppsala) I962 Suppl. I35-I44

17 - PETRY E.L., PALMER C.G., TAYBI H., MERRIT A.O., et LURIE P.R.
Supra valvular aortic stenosis.
The hallmark of a complex clinical entity
J. Pediat. I964, 65, 121

18 - RASKIND W.J., GOLINKO R., ARCASOY M.
Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy.
J. Pediat. I96I, 58, 464.

19 - SALLE B.
L'hypercalcémie idiopathique à forme sévère du nourrisson
Thèse Lyon 1963 (J. POLGE Edit.)

20 - SCHLESINGER B., BUTLER N.R., BLACK J.A.
Severe type of infantile hypercalcemia
Brit. Med. J. 1956, 1, 127.

21 - SOULIE P., VERNANT P., CORONE P., EMERIT I.
Sténose aortique sus valvulaire. Faciès particulier et retard mental.
A propos de trois observations.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1965, 116, 427.

22 - SUTCLIFFE J.
Severe infantile hypercalcemia and stenosis of major arteries
Am. Radiol. (Radiol. Pediat.) 1965, (n° h.s.) 277

23 - WILLIAMS J.C.P., BARRATT-BOYES B.G., LOWE J.B.
Supravalvular aortic stenosis.
Circulation 1961, 24, 1311.

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62